



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 35 31 487 C 2

⑥① Int. Cl.⁶:
C 07 D 235/28
A 61 K 31/415

②① Aktenzeichen: P 35 31 487.7-44
②② Anmeldetag: 30. 8. 85
④③ Offenlegungstag: 13. 3. 88
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 17. 8. 95

DE 35 31 487 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①

31.08.84 JP 59-182400 28.03.85 JP 60-81194
26.03.85 JP 60-81195

⑦③ Patentinhaber:

Nippon Chemiphar Co. Ltd., Tokio/Tokyo, JP

⑦④ Vertreter:

W. Kraus und Kollegen, 80539 München

⑦② Erfinder:

Okabe, Susumu, Kyoto, JP; Satoh, Masaru,
Koshigaya, Saitama, JP; Yamakawa, Tomio, Sohka,
Saitama, JP; Nomura, Yutaka, Sohka, Saitama, JP;
Hayashi, Masatoshi, Tokio/Tokyo, JP

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

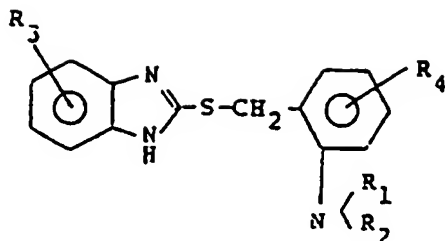
EP 00 45 200 A1
E0 01 74 717 A1

⑤④ Benzimidazolderivate

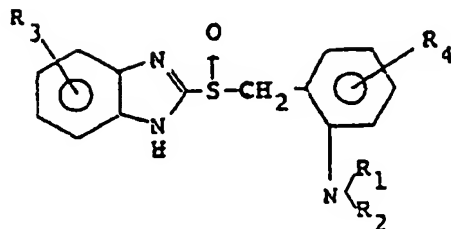
DE 35 31 487 C 2

BEST AVAILABLE COPY





(IV)



(I)

wobei X eine reaktive Gruppe und R_1 bis R_4 einschließlich gemäß den vorstehenden Derivaten definiert sind.

Die Ausgangsverbindung (II) ist an sich bekannt. Die Verbindung (II) kann beispielsweise hergestellt werden wie in Org. Synth., 30, 56 beschrieben. Die reaktive Gruppe X in der anderen Ausgangsverbindung (III) kann ein Halogenatom, wie Chlor oder Brom, oder eine Sulfonyloxygruppe, wie Methylsulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy, enthalten. Die Verbindung (III), bei der ein Chloratom als X eingebunden ist, kann beispielsweise hergestellt werden, wie in J. Chem. Soc., 98—102, 1942, beschrieben ist. Beide Ausgangsverbindungen können auch als Salze vorliegen.

Die Reaktion zwischen der Verbindung (II) und der Verbindung (III) oder zwischen deren Salzen kann dadurch erfolgen, daß man sie in ein inertes Lösungsmittel, z. B. Toluol, Benzol, Ethanol oder Azeton, bei einer Temperatur, die von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur reicht, in einer Zeit zwischen 30 Minuten und 24 Stunden umrührt. Unter solchen Umständen ist vorzugsweise eine Alkaliverbindung, wie NaOH, KOH, K_2CO_3 oder $NaHCO_3$, anwesend, so daß die resultierende Säure neutralisiert wird.

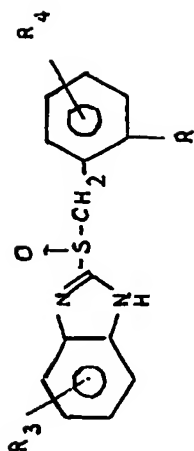
Die Verbindung (IV) kann in ihre korrespondierende Oxoverbindung durch irgendeine bekannte Methode umgewandelt werden. Beispielsweise kann diese Umwandlung durch Oxydation der Verbindung (IV) mit einem Oxidierungsmittel, z. B. einer organischen Persäure (m-Chloroperbenzoesäure, Wasserstoff-Peroxyd, Natrium-Hypochlorid oder Natrium-Metaperiodat), erfolgen. Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Chloroform, Dichlormethan, Methanol oder Äthyl-Azetat, bei Temperaturen zwischen -30° bis $+50^\circ C$, vorzugsweise zwischen -15° und $+5^\circ C$, erfolgen.

Bei einigen typischen Verbindungen gemäß der Erfindung wurden die pharmakologischen Wirkungen getestet. Die Testergebnisse werden nachfolgend wiedergegeben:

(1) $H^+ + K^+$ ATPase-Hemmungseffekt:







Gemäß der Methode von Forte et al (J. Applied Physiol., 32, 714—717, 1972) wurden Magensäure absondernde Zellen von Mucosa des Kaninchenmagens isoliert und Bläschen enthaltende $H^+ + K^+$ ATPase wurde präpariert, indem man die Zellen in Ficoll mit diskontinuierlichem Dichtegradienten zentrifugierte. Nachdem das Enzym bei Raumtemperatur 25 Minuten lang in einer 0,5 ml-Lösung, die 5 mM eines Imidazolpuffers (pH 6,0) und 2×10^{-4} M jeder Testverbindung enthielt, inkubiert war, wurde die Mischung auf $37^\circ C$ erhitzt. Auf dieser Temperatur wurde sie 5 Minuten lang gehalten. Der Mischung wurden 0,5 ml einer Lösung zugesetzt, die 4 mM Magnesium-Chlorid, 80 mM eines Imidazolpuffers (pH 7,4), 20 mM Kalium-Chlorid und 4 mM ATP enthielt. Die sich daraus ergebende Mischung reagierte bei $37^\circ C$ 15 Minuten lang. Dann wurde 1 ml einer 24%igen Lösung aus trichlorazetischer Säure zugesetzt, um die Reaktion zu beenden. Der frei gewordene anorganische Phosphor wurde quantitativ analysiert mittels eines Verfahrens, das von Taussky und Shorr vorgeschlagen wurde (J. Biol. Chem., 202, 675—685, 1953). Die K^+ -abhängige Aktivität der ATPase wurde bestimmt, indem man die Aktivität, die man erhielt, wenn kein Kalium-Chlorid enthalten war, subtrahierte. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt, in der die erfindungsgemäßen Verbindungen 1 bis 18 Verbindungen sind, die man erhielt bei mehreren der Beispiele 1 bis 18. Die Vergleichsverbindung 1 ist die Verbindung, die man durch das Referenzbeispiel 1 erhielt. Alle diese Beispiele sind weiter unten erläutert.

Tabelle 1



Test-Verbindung	R	R ₃	R ₄	H ⁺ + K ⁺ ATPase Hemmungs-Effekt (%)
Vergleichsverbindung 1	H	H	H	0
Erfindungsgemäße Verbindung 1	NH ₂	H	H	88.2
Erfindungsgemäße Verbindung 2	NHCH ₃	H	H	100
Erfindungsgemäße Verbindung 3	N(CH ₃) ₂	5-OCH ₃	H	100
Erfindungsgemäße Verbindung 4	N(CH ₃) ₂	5-COOCH ₃	H	97.9
Erfindungsgemäße Verbindung 5	N(CH ₃) ₂	5-CH ₃	H	100
Erfindungsgemäße Verbindung 6	N(CH ₃) ₂	5-Cl	H	100
Erfindungsgemäße Verbindung 7	N(CH ₃) ₂	5-CF ₃	H	100

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Test-Verbindung	R	R ₃	R ₄	H ⁺ + K ⁺ ATPase Hemmungs-Effekt	(%)
Erfindungsgemäße Verbindung 8	$N(CH_3)_2$	4-CH ₃	H	100	
Erfindungsgemäße Verbindung 9	$N(CH_3)_2$	H	6-CH ₃	100	
Erfindungsgemäße Verbindung 10	$N(CH_3)_2$	H	4-Cl	100	
Erfindungsgemäße Verbindung 11	$N(CH_3)_2$	H	5-OCH ₃	100	
Erfindungsgemäße Verbindung 12	$N(CH_3)_2$	H	5-CH ₃	100	
Erfindungsgemäße Verbindung 13		H	H	82.3	
Erfindungsgemäße Verbindung 14		H	H	100	
Erfindungsgemäße Verbindung 15		H	H	100	
Erfindungsgemäße Verbindung 16		H	H	66.7	
Erfindungsgemäße Verbindung 17		H	H	77.9	
Erfindungsgemäße Verbindung 18		H	H	100	

(2) Hemmungseffekt gegenüber der Sekretion von Magensäure:

Es wurden männliche Donryu-Ratten verwendet, die ein Körpergewicht vom 200 bis 250 g hatten. Diese mußten 24 Stunden gemäß der üblichen Methode (Shay, H. et al, Gastroenterology, 5, 43-61, 1945) fasten



(während sie freien Zugang zu Wasser hatten). Unter Äthernästhesie wurde der Pylorus abgebunden, und jede Testverbindung wurde intraduodenal eingegeben. Vier Stunden später wurde jede Ratte getötet, und der Magen wurde entfernt und die gastrische Flüssigkeit gesammelt. Der Hemmungseffekt wurde bestimmt, indem man den Säureausstoß verglich, welcher erhalten wurde durch Titration auf pH 7,0 mit 0,1-N NaOH mit Hilfe eines automatischen Titrators, mit dem korrespondierenden Wert einer Vergleichsratte, die in der gleichen Weise präpariert worden war mit Ausnahme der Tatsache, daß ein Vehikel allein verabreicht worden ist. Die Resultate finden sich in der Tabelle 2.

Tabelle 2

Test-Verbindung	Dosierung (mg/kg)	Unterdrückungswirkung gegen Sekretion von Magensäure (%)
Vergleichsverbindung 1	100	44
Cimetidin*)	100	80.3
	30	59.1
	10	25.3
Erfindungsgemäße Verbindung 6	100	77.5
Erfindungsgemäße Verbindung 8	100	95.7
Erfindungsgemäße Verbindung 9	100	98.7
Erfindungsgemäße Verbindung 10	100	72.8
Erfindungsgemäße Verbindung 12	100	97.9
Erfindungsgemäße Verbindung 14	100	91.5
	30	71.7
	10	48.8

*)Vergleich

(3) Hemmungseffekte in vier gastrischen Schädigungen:

Es wurden gastrische Schädigungen bei männlichen Donryu-Ratten (180 bis 240 g) erzeugt, die 24 bis 48 Stunden vor den Experimenten ohne Nahrung waren, aber Wasser trinken durften.

Ratten, die 24 Stunden lang vor den Experimenten gefastet hatten, wurden in einen die Bewegungen hemmenden Käfig gesperrt. Die Tiere wurden vertikal zu dem Niveau des Xiphoid in ein Wasserbad (21°C) 7 Stunden lang getaucht und dann getötet. Der Magen jeder Ratte wurde entfernt und durch Injektion von 10 ml 1%igem Formalin aufgeblasen, um die inneren und äußeren Schichten der Magenwände zu fixieren. Diese Formalin-Be-

handlung wurde bei allen folgenden Experimenten durchgeführt. Der Magen wurde anschließend längs einer größeren Kurve aufgeschnitten und im Hinblick auf irgendeine Erosion in dem Glandular-Abschnitt untersucht.



Jede Test-Verbindung oder ein Vehikel allein wurde 10 Minuten vor dem Stress oral eingegeben.
Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3

Stress-induzierte Erosionen bei Eintauchen in Wasser

Test-Verbindung	mg/kg po	Hemmung (%)
Erfindungsgemäße Verbindung 3	30	27
	100	95
" 9	30	39
	100	91
" 11	30	41
	100	74
" 12	30	64
	100	88
Cimetidin*)	60	49
	200	87

*) Vergleich

(4) Test bezüglich akuter Toxizität:

Männlichen Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 80 bis 90 g wurden intraperitoneal Suspensionen gewisser erfindungsgemäßer Verbindungen eingegeben, die in 0,2%iger CMC-physiologischer Salzlösung suspendiert waren. Die Ratten wurden 7 Tage lang beobachtet. Die Resultate ergeben sich aus Tabelle 4.

Tabelle 4

Erfindungsgemäße Verbindung	LD ₅₀
9	600 mg/kg oder mehr
11	500—600 mg/kg
12	600 mg/kg oder mehr
17	300 mg/kg oder mehr
18	300 mg/kg oder mehr

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral und parenteral verabreicht werden. Die Präparationsformen für die orale Verabreichung kann beispielsweise durch Tabletten, Kapseln, Puder, Granulate, Sirup u. dgl. erfolgen. Die Präparationsformen für parenterale Verabreichung kann durch Injektionen u. dgl. erfolgen. Für beide Verabreichungen können Exzipienten, Lösungsvermittler, Binder, Gleitmittel, Pigmente, Verdünner u. dgl., wie sie allgemein üblich sind, verwendet werden. Die Exzipienten können Dextrose, Lactose u. dgl. sein. Als Lösungsvermittler kommen in Frage Stärke, Karboxymethylcellulose u. dgl. Als Schmiermittel kommen in Frage Magnesium-Stearat, Talk u. dgl. Als Binder kommen in Frage Hydroxypropylcellulose, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon u. dgl.

Die Dosen können in üblicher Weise ungefähr 1 mg/Tag bis 50 mg/Tag in den Fällen der injektiven Verabreichung und ungefähr 10 mg/Tag bis 500 mg/Tag in den Fällen der oralen Verabreichung sein, beide Verabrei-



chungen bezogen auf Erwachsene. Die Dosen können entweder vergrößert oder verringert werden in Abhängigkeit von dem Alter oder anderen Bedingungen.

Referenz-Beispiel 1

(1) 2-Benzylthiobenzimidazol:

Eine Lösung mit 1,47 g NaOH, gelöst in einem Lösungsmittel, bestehend aus 5 ml Wasser und 50 ml Ethanol, wurden 5 g 2-Mercaptobenzimidazol und 4,2 g Benzyl-Chlorid zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde unter Reflux eine Stunde lang erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man in Eiswasser fließen und die sich niederschlagenden Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, wodurch 7,7 g rohe Kristalle (96%) erhalten wurden. Die Kristalle wurden rekristallisiert von Ethanol, um 5,9 g 2-Benzylthiobenzimidazol in Form von farblosen Nadeln zu bekommen. Schmelzpunkt 184°C.

(2) 2-Benzylsulfinylbenzimidazol (Vergleichsverbindung 1):

In 30 ml Chloroform wurden 4,5 g 2-Benzylthiobenzimidazol gelöst. Danach folgte eine graduelle Hinzusetzung von 4,6 g m-chloroperbenzoesäure (Reinheit: 70%) bei einer Temperatur unter 0°C. Die Mischung wurde 20 Minuten lang gerührt und die sich ablagernden Kristalle wurden im Wege der Filtration gesammelt. Das Filtrat wurde sukzessive mit saturierter NaHCO₃-Lösung, Natrium-Thiosulfat und gesättigter Sole gewaschen und das auf diese Weise gewaschene Filtrat dann getrocknet mit anhydridischem Natrium-Sulfat. Die Lösung wurde destilliert bei reduziertem Druck, wobei 4,3 g rohe Kristalle entstanden. Die Kristalle wurden vom Ethanol rekristallisiert, und man erhielt 2,0 g 2-Benzylsulfinylbenzimidazol als farblose Kristalle. Schmelzpunkt 169–170°C.

Beispiel 1

(1) 2-(2-Aminobenzylthio)benzimidazol:

In 40 ml Ethanol wurden 1,8 g 2-Aminobenzyl-Chlorid-Hydrochlorid und 1,5 g 2-Mercaptobenzimidazol gelöst. Bei abgedecktem Licht wurde die resultierende Lösung bei Raumtemperatur 23 Stunden lang gerührt. Ein ausgefallenes Pulver wurde im Wege der Filtration gesammelt. Nachdem dieses mit Ethanol und Äther gewaschen wurde, wurde das Pulver von einer Lösung aus Methanol und Äther rekristallisiert, so daß man 1,8 g 2-(2-Aminobenzylthio)benzimidazol-Hydrochlorid als farblose granulierten Kristalle erhielt. Schmelzpunkt 207°C (Zersetzung).

(2) 2-(2-Aminobenzylsulfinyl)benzimidazol (erfindungsgemäße Verbindung 1):

Ein Gramm 2-(2-Aminobenzylthio)benzimidazol-Hydrochlorid wurde in Eiswasser gelöst. Die Lösung wurde mit 512 mg Natrium-Bikarbonat neutralisiert. Dann folgte eine Extraktion mit Chloroform. Die resultierende Chloroform-Lösung wurde mit gesättigter Sole gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroform-Lösung mit anhydridischem Natrium-Sulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck bei Raumtemperatur herausdestilliert. Die 0,5 g 2-(2-Aminobenzylthio)benzimidazol, die man auf diese Weise erhielt, wurden in einem Lösungsmittel, bestehend aus 30 ml Chloroform und 3 ml Methanol, gelöst. Die resultierende Lösung wurde auf –10°C gekühlt, und es wurde in kleinen Portionen 0,4 g m-chlorbenzoesäure (Reinheit: 70%) zugesetzt. Die Mischung wurde dann bei derselben Temperatur 10 Minuten lang gerührt. Ein hellgelbes Pulver, das sich niederschlug, wurde im Wege der Filtration gesammelt. Nach dem Waschen mit Äther wurde das Pulver von einer Lösung aus Methanol und Äther rekristallisiert, und man erhielt 0,33 g 2-(2-Aminobenzylsulfinyl)benzimidazol als weißes kristallines Pulver. Schmelzpunkt 150°C (Zersetzung).

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3200, 1440, 1400, 1260, 1035

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

4,40 und 4,64 (jedes d, 2H, J=14Hz,

↑
O

–SCH₂–), 6,24–7,80 (m, 8H, aromatische Protonen)

Beispiel 2

(1) 2-(2-Methylaminobenzylthio)benzimidazol:

2-Mercaptobenzimidazol (1,8 g) und 2-Methylaminobenzyl-Chlorid-Hydrochlorid (2,5 g) wurden in 10 ml Ethanol bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt. Dann wurden 10 ml Ethanol zugesetzt und die ausgefall-



ten Kristalle wurden im Wege der Filtration gesammelt. Die Kristalle wurden mit Äther gewaschen, und es entstanden 3,5 g 2-(2-Methylaminobenzylthio) benzimidazol-Hydrochlorid (85%). Die Kristalle wurden in Äthyl-Azetat suspendiert und dann durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Nach dem Waschen mit Sole wurde die organische Schicht mit anhydridischem Natrium-Sulfat getrocknet. Nach Abdestillierung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand von Azetonitril rekristallisiert, so daß man 1,87 g 2-(2-Methylaminobenzylthio) benzimidazol als farblose Kristalle erhielt. Schmelzpunkt $107^\circ - 108^\circ \text{C}$.

(2) 2-(2-Methylaminobenzylsulfinyl)benzimidazol (erfindungsgemäße Verbindung 2):

2-(2-Methylaminobenzylthio)benzimidazol (1,0 g) wurde in 20 ml Chloroform gelöst. Nach Kühlung der Lösung auf -10°C wurde 0,87 g m-chloroperbenzoesäure (Reinheit: 70%) tröpfchenweise zugesetzt. Nach Rühren bei derselben Temperatur 10 Minuten lang wurde die Mischung sukzessive mit saturierter NaHCO_3 -Lösung und saturierter Sole gewaschen und dann mit anhydridischem Natrium-Sulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck destilliert, und der Rückstand wurde von Azetonitril rekristallisiert, so daß man 0,43 g 2-(2-Methylaminobenzylsulfinyl) benzimidazol erhielt, dies in Form eines weißen kristallinen Pulvers. Schmelzpunkt $122,5 - 124^\circ \text{C}$.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3220, 1600, 1500, 1435, 1400, 1305, 1265, 1045

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2,52 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 4,36 und 4,60

(jedes d, 2H $J=16\text{Hz}$,

$\begin{array}{c} 0 \\ \uparrow \\ -\text{SCH}_2- \end{array}$), 6,30-7,80 (m, 8H, aromatische Protonen)

Beispiel 3

(1) 2-(2-Dimethylaminobenzylthio)-5-methoxybenzimidazol:

2-Mercapto-5-methoxybenzimidazol (2,70 g) wurden in 60 ml Ethanol gelöst. Dann wurden 3,09 g 2-Dimethylaminobenzyl-Chlorid-Hydrochlorid zugesetzt. Die sich daraus ergebende Mischung wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt. Ausgefallene Kristalle wurden im Wege der Filtration gesammelt. Dann wurde eine gesättigte NaHCO_3 -Lösung den Kristallen zugegeben, und dann wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wurde mit gesättigter Sole gewaschen und dann mit anhydridischem Natrium-Sulfat getrocknet. Das Chloroform wurde bei reduziertem Druck abdestilliert, und man erhielt 3,85 g 2-(2-Dimethylaminobenzylthio)-5-methoxybenzimidazol in Form einer farblosen öligen Masse.

(2) 2-(2-Dimethylaminobenzylthio)-5-methoxybenzimidazol (2,43 g) wurde in einer Lösung, bestehend aus 25 ml Chloroform und 2 ml Methanol gelöst. Nach Kühlung der Lösung auf 0°C wurden 3,86 g m-chloroperbenzoesäure (Reinheit: 70%) tröpfchenweise zugesetzt. 10 Minuten später wurde eine gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugefügt, und dann wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wurde mit gesättigter Sole gewaschen und dann mit anhydridischem Natrium-Sulfat getrocknet. Schließlich wurde das Chloroform im Wege der Destillation bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde im Wege der Silikagel-Säulen-Chromatographie (Chloroform/Methanol: 50/1) gereinigt. Dann wurde von einem Lösungsmittelgemisch aus Äther und Hexan rekristallisiert, und man erhielt 1,50 g 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-5-methoxybenzimidazol in Form von hellgelben Kristallen. Schmelzpunkt 105°C (Zersetzung).



IR $\xrightarrow{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3270, 1625, 1485, 1390, 1205, 1175, 1030

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2,63 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,81 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),

4,48 und 4,85 (jedes d, 2H, $J=15\text{Hz}$,

O

\uparrow
 $-\text{SCH}_2-$), 6,60–7,80 (m, 7H, aromatische Protonen),

12,16 (br., 1H, $>\text{NH}$)

Beispiel 4

(1) 2-(2-Dimethylaminobenzylthio)-4-methylbenzimidazol:

2-Dimethylaminobenzyl-Chlorid-Hydrochlorid (1,26 g) wurden einer Suspension aus 1,0 g 2-Mercapto-4-Methylbenzimidazol in 10 ml Ethanol zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur zwei Stunden lang gerührt. Ausgefällte Kristalle wurden im Wege der Filtration gesammelt. Nachdem das Ganze sukzessive mit Methanol und Äther gewaschen worden ist, wurden die Kristalle in Chloroform gelöst. Die Chloroform-Lösung wurde mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, mit gesättigter Sole gewaschen und dann mit anhydridischem Natrium-Sulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck abdestilliert, und dem Rückstand wurde Äther zugesetzt. Die ausgefällten Kristalle wurden im Wege der Filtration gesammelt. Man erhielt 13,8 g 2-(2-Dimethylaminobenzylthio)-4-methylbenzimidazol in Form eines weißen kristallinen Pulvers.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ

2,52 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 4,36 (s, 2H), 6,8–7,6 (in, 7H).

(2) 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-4-methylbenzimidazol (erfindungsgemäße Verbindung 8):

2-(2-Dimethylaminobenzylthio)-4-methylbenzimidazol (1,1 g) wurden in 15 ml Chloroform gelöst. Dann folgte eine graduelle Zufügung von 0,8 g (Reinheit: 80%) von m-CPBA bei Eiskühlung. Nach Rühren bei Zimmertemperatur 10 Minuten lang wurde das resultierende Gemisch sukzessive mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung und gesättigter Sole gewaschen und dann mit anhydridischem Natrium-Sulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde von Azetonitril rekristallisiert, so daß man 0,81 g 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-4-methylbenzimidazol in Form von gelben Kristallen erhielt. Schmelzpunkt 112–114°C (Zersetzung).

IR $\xrightarrow{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3200, 1480, 1440, 1420, 1290, 1040, 750

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2,2–2,8 (br. 3H), 2,60 (s, 6H), 4,52 und 4,84 (jedes d, $J=13\text{Hz}$, 2H), 6,7–7,6 (m, 7H)

Beispiel 5

(1) 2-(2-Dimethylamino-6-Methylbenzylthio)benzimidazol:

2-Dimethylamino-6-methylbenzyl-Chlorid-Hydrochlorid (4,41 g) wurden in 40 ml Azeton gelöst. Dann wurden 3,64 g 2-Mercaptobenzimidazol, 10 g K_2CO_3 und 4 ml Wasser zugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Dann wurde Chloroform und Wasser zugesetzt, und die Chloroform-Schicht wurde getrennt und mit gesättigter Sole gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroform-Schicht mit anhydridischem Natriumsulfat wurden das Lösungsmittel bei reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus einer Mischung aus Ethanol und Hexan kristallisiert, und die Kristalle wurden im Wege der Filtration gesammelt, so daß man 4,68 g 2-(2-Dimethylamino-6-methylbenzylthio)benzimidazol in Form eines hellbraunen Puders erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ

2,42 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 4,42 (s, 2H), 6,8–7,6 (m, 7H)

(2) 2-(2-Dimethylamino-6-Methylbenzylsulfinyl)benzimidazol (erfindungsgemäße Verbindung 9):

2-(2-Dimethylamino-6-methylbenzylthio)benzimidazol (2,97 g) wurden in einer Mischung aus 30 ml Chloroform und 3 ml Methanol gelöst. Bei Eiskühlung wurden 2,18 g m-CPBA (Reinheit: 80%) tröpfchenweise zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde bei derselben Temperatur 10 Minuten gerührt.



Dann folgte ein Waschprozeß zunächst mit gesättigter NaHCO-Lösung und dann mit gesättigter Sole. Dann wurde mit anhydridischem Natrium-Sulfat getrocknet. Dann folgte die Entfernung des Lösungsmittels im Wege der Destillation bei reduziertem Druck. Der Rückstand wurde rekristallisiert aus einer Mischung aus Chloroform und Ethanol, und man erhielt 0,75 g 2-(2-Dimethylamino-6-Methylbenzylsulfinyl)benzimidazol in Form eines weißen kristallinen Pulvers. Schmelzpunkt 141 – 142° C (Zersetzung).

5

IRv $\frac{\text{KBr}}{\text{cm}^{-1}}$: 3230, 1435, 1400, 1270, 1040, 740

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2,31 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 4,68 und 4,92 (jedes d, $J = 13\text{Hz}$, 2H), 6,8 – 7,8 (m, 7H)

10

Beispiele 6 – 19

In der gleichen Weise wie bei den Beispielen 4 oder 5 wurden sieben Verbindungen hergestellt, wobei sich die Einzelheiten aus der Tabelle 5 ergeben.

15

20

25

30

35

40

45

50

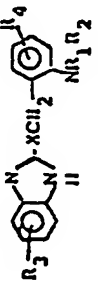
55

60

65



Tabelle 5

 II						
Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Zwischenverbindung (X=S)	Erfindungsgemäße Verbindung (X=SO)
6 (Erfindungsgemäße Verbindung 4)	CH ₃	CH ₃	5-COOCH ₃	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.88 (s, 6H) 3.88 (s, 3H) 4.36 (s, 2H) 6.9-8.1 (m, 7H)	m.p. 147-148°C (Zersetzung) (Azetonitril) IR ν _{max} cm ⁻¹ : 3175, 1725, 1490, 1425, 1290, 1080, 1040 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.62 (s, 6H) 3.94 (s, 3H) 4.40 und 4.80 (jedes d, J=13Hz, 2H) 6.8-8.0 (m, 7H)
7 (Erfindungsgemäße Verbindung 5)	CH ₃	CH ₃	5-CH ₃	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.10 (s, 3H) 2.80 (s, 6H) 4.14 (s, 2H) 6.7-7.5 (m, 7H)	m.p. 94-95°C (Zersetzung) (Azetonitril) IR ν _{max} cm ⁻¹ : 3200, 1480, 1440, 1065, 1040, 935, 750 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.46 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 4.45 und 4.84 (jedes d, J=13Hz, 2H) 6.7-7.6 (m, 7H)
8 (Erfindungsgemäße Verbindung 6)	CH ₃	CH ₃	5-Cl	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.88 (s, 6H) 4.36 (s, 2H) 6.9-7.5 (m, 7H)	m.p. 130.5-131.5°C (Zersetzung) (Ethanol-Hexan) IR ν _{max} cm ⁻¹ : 3200, 1490, 1400, 1045, 1040, 760 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.66 (s, 6H) 4.49 und 4.83 (jedes d, J=13Hz, 2H) 6.7-7.8 (m, 7H)



Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Zwischenverbindung (X=S)	Erfindungsgemäße Verbindung	(X=SO)
9 (Erfindungsgemäße Verbindung 7)	CH ₃	CH ₃	5-CP ₃	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.92 (s, 6H) 4.30 (s, 2H) 7.0-7.7 (m, 7H)	m.p. 148°C (Zersetzung) (Acetonitril) NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.66 (s, 6H) 4.50 und 4.80 (jedes d, J=13Hz, 2H) 6.0-6.1 (m, 7H)	
10 (Erfindungsgemäße Verbindung 10)	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.80 (s, 6H) 4.40 (s, 2H) 6.0-7.6 (m, 7H)	m.p. 139-140°C (Zersetzung) (Acetonitril) IR v _{max} KBr cm ⁻¹ : 1585, 1425, 1400, 1260, 1060, 950, 740 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.58 (s, 6H) 4.42 und 4.78 (jedes d, J=13Hz, 2H) 6.7-7.8 (m, 7H)	
11 (Erfindungsgemäße Verbindung 11)	CH ₃	CH ₃	H	5-OCH ₃	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.84 (s, 6H) 3.72 (s, 3H) 4.32 (s, 2H) 6.6-7.6 (m, 7H)	m.p. 115-116.5°C (Zersetzung) (Äthyl-Azetat) IR v _{max} KBr cm ⁻¹ : 3200, 1495, 1400, 1200, 1245, 1150, 1020 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.60 (s, 6H) 3.50 (s, 3H) 4.47 und 4.87 (jedes d, J=13Hz, 2H) 6.6-7.8 (m, 7H)	
12 (Erfindungsgemäße Verbindung 12)	CH ₃	CH ₃	H	5-Me	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.24 (s, 3H) 2.02 (s, 6H) 4.30 (s, 2H) 6.8-7.5 (m, 7H)	m.p. 141.5-142.5°C (Zersetzung) (Ethanol-Hexan) IR v _{max} KBr cm ⁻¹ : 3220, 1500, 1410, 1270, 1045, 820, 740 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.09 (s, 3H) 2.62 (s, 6H) 4.45 und 4.84 (jedes d, J=13Hz, 2H) 6.9-7.8 (m, 7H)	

Beispiel 13

(1) 2-(2-Piperidinobenzylthio)benzimidazol:

Einer Lösung aus 1,42 g 2-Piperidinbenzyl-Chlorid-Hydrochlorid in 35 ml Ethanol wurden versetzt mit 0,87 g



2-Mercaptobenzimidazol und 0,5 g NaOH. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 5 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck abdestilliert. Dann wurde dem Rückstand Wasser zugesetzt, und schließlich wurde mit Äthyl-Azetat extrahiert. Die Äthyl-Azetat-Lösung wurde sukzessive mit einer 10%-igen NaOH-Lösung und gesättigter Sole gewaschen. Nach einem Trocknungsvorgang mit anhydridischem Sodium-Sulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äther gewaschen, und man erhielt 1,0 g 2-(2-Piperidinobenzylthio)benzimidazol in Form eines gelben Pulvers. Schmelzpunkt 165°C.

NMR (CDCl₃) δ:

1,4—2,1 (m, 6H), 2,8-3,1 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 6,9—7,6 (m, 8H)

(2) 2-(2-Piperidinobenzylsulfinyl)benzimidazol (erfindungsgemäße Verbindung 13):

2-(2-Piperidinobenzylthio)benzimidazol (0,70 g) wurden in einer Mischung aus 50 ml Chloroform und 2 ml Methanol gelöst. Dann wurden graduell 1,3 g m-CPBA (Reinheit: 80%) bei Eiskühlung zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde bei derselben Temperatur 10 Minuten lang gerührt. Anschließend wurde die Mischung sukzessive mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und gesättigter Sole gewaschen und dann mit anhydridischem Natrium-Sulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden bei reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde aus Äther rekristallisiert, so daß man 0,45 g 2-(2-Piperidinobenzylsulfinyl)benzimidazol in Form eines weißen Pulvers erhielt. Schmelzpunkt 158°C (Zersetzung).

IR ν_{max} -1: 3160, 1435, 1325, 1215, 1030, 920, 740

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:

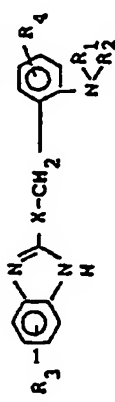



1,3—1,8 (m, 6H), 2,6—2,8 (m, 4H), 4,41—4,74 (jedes d, J = 12Hz, 2H), 6,8—7,8 (m, 8H)

Beispiele 14—18


In gleicher Weise wie das Beispiel 13 wurden fünf weitere Verbindungen hergestellt. Die Einzelheiten ergeben sich aus der Tabelle 6.



Tabelle 6

						
Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Zwischenverbindung (X=S)	Erfindungsgemäße Verbindung (X=SO)
14 (Erfindungsgemäße Verbindung 14)		H	H	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 0.8-2.1 (m, 10H) 3.0-3.4 (br, 1H) 4.40 (s, 2H) 6.4-7.6 (m, 8H)	m.p. 09-92°C (Zersetzung) (Azetonitril) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹ : 2940, 1605, 1510, 1430, 1310, 1270, 1050, 750 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 0.7-2.1 (m, 10H) 2.9-3.3 (m, 1H) 4.15 und 4.64 (jedes d, J=14Hz, 2H) 6.3-7.9 (m, 8H)
15 (Erfindungsgemäße Verbindung 15)		H	H	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 4.48 (s, 2H) 6.6-7.5 (m, 13H)	m.p. 89-92°C (Zersetzung) (Chloroform-Äther) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹ : 3360, 1600, 1495, 1410, 1305, 1050, 750 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 4.47 und 4.78 (jedes d, J=14Hz, 2H) 6.5-8.0 (m, 13H)
16 (Erfindungsgemäße Verbindung 16)		CH ₃	H	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 3.18 (s, 3H) 4.40 (s, 2H) 6.4-7.6 (m, 13H)	m.p. 168-169°C (Zersetzung) (Chloroform-Azetonitril) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹ : 3050, 1590, 1485, 1400, 1250, 1055, 740 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 3.18 (s, 3H) 4.32 und 4.62 (jedes d, J=13Hz, 2H) 6.3-7.8 (m, 13H)



Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Zwischen- verbindung (X=S)	Erfindungsgemäße Verbindung (X=SO)
17 (Erfindungs- gemäße Ver- bindung 17)		CH ₃	H	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.66 (s, 3H) 4.04 (s, 2H) 4.56 (s, 2H) 6.9-7.5 (m, 13H)	m.p. 137°C (Zersetzung) (Acetonitril) K _{UV} ⁻¹ : 3170, 1440, 1400, 1260, 1025, 940, IR ν_{max} 740 NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.52 (s, 3H) 4.00 (s, 2H) 4.52 und 4.92 (jedes d, J=12Hz, 2H) 6.7-7.9 (m, 13H)
18 (Erfindungs- gemäße Ver- bindung 18)	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	NMR (CDCl ₃) δ ppm: 0.6-2.0 (m, 11H) 2.7-3.1 (m, 2H) 2.80 (s, 3H) 4.42 (s, 2H) 6.8-7.7 (m, 8H)	m.p. 90-92.5°C (Zersetzung) (Chloroform-Hexan) NMR (CDCl ₃) δ ppm: 0.7-1.7 (m, 11H) 2.64 (s, 3H) 2.7-3.0 (m, 2H) 4.48 und 4.89 (jedes d, J=12Hz, 2H) 6.7-8.0 (m, 8H)



B. Arneimittelformulierungen

Beispiel 19

Tabletten

5

Jede Tablette (220 mg) enthielt die folgenden Komponenten:

Effektive Komponente	50 mg	
Lactose	103 mg	10
Stärke	50 mg	
Magnesium-Stearat	2 mg	
Hydroxypropylcellulose	15 mg	

Beispiel 20

15

Kapseln

Jede Kapsel aus harter Gelatine (350 mg) enthielt die folgenden Komponenten:

20

Effektive Komponente	40 mg	
Lactose	200 mg	
Stärke	70 mg	
Polyvinylpyrrolidon	5 mg	25
Kristalline Zellulose	35 mg	

Beispiel 21

(Granulat)

30

Jedes Korn (1 g) enthielt die folgenden Komponenten:

Effektive Komponente	200 mg	
Lactose	450 mg	
Korn-Stärke	300 mg	35
Hydroxypropylcellulose	50 mg	

Beispiel 22

40

Darmbeschichtete Tabletten

Jede darmbeschichtete Tablette enthielt die Komponenten des Beispiels 19.

C Versuchsbericht

45

Test I auf thermische Stabilität

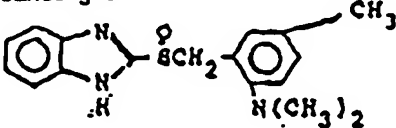
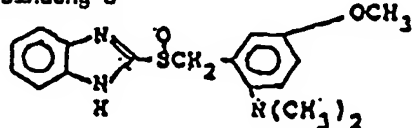
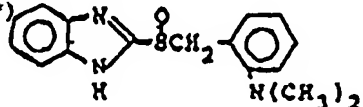
Jede der in der nachstehenden Tabelle angegebenen drei Verbindungen wurde unter atmosphären Bedingungen, aber lichtgeschützt, bei 60°C gehalten und nach 14 Tagen, 21 Tagen und 33 Tagen hinsichtlich des Verhältnisses der Menge an verbleibender Verbindung untersucht. Die Prüfung auf die Menge der verbleibenden Verbindung wurde mittels HPLC (Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie) durchgeführt. Die quantitative Bestimmung wurde unter Verwendung von UV-Strahlen (Wellenlänge 284 nm) durchgeführt.

55

60

65



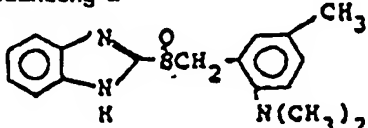
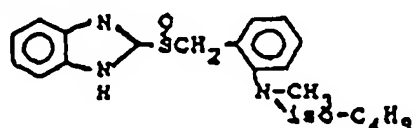
Verhältnis der Menge der verbleibenden Verbindung				
	14 Tage	21 Tage	33 Tage	
5	Verbindung 5			
10		100 %	100 %	100 %
15	Verbindung 3			
20		100 %	100 %	100 %
25		91 %	0 %	--

*) Vergleich

Bemerkung: Die Daten sind innerhalb eines Fehlers von $\pm 3\%$.

Test II auf thermische Stabilität

Jede der zwei in der folgenden Tabelle dargestellten Verbindungen wurde bei 40°C, 75% RH lichtgeschützt gehalten und wurde nach 1 Monat, 2 Monaten, 3 Monaten und 4 Monaten hinsichtlich des Verhältnisses der Menge der verbleibenden Verbindung untersucht. Die Untersuchung der Menge der verbleibenden Verbindung wurde wie vorstehend durchgeführt.

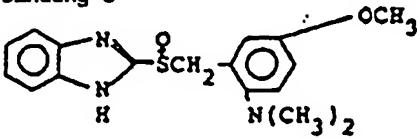
Verhältnis der Menge der verbleibenden Verbindung					
	1 Monat	2 Monate	3 Monate		
45	Verbindung 5				
		100 %	99 %	42 %	0 %
50	Verbindung 18				
		100 %	100 %	98 %	100 %
55					

Bemerkung: Die Daten sind innerhalb eines Fehlers von $\pm 3\%$.

Test auf akute Toxizität

Jede der zwei in der folgenden Tabelle dargestellten Verbindungen wurde in einer 1%igen wäßrigen Methylcelluloselösung dispergiert, und die so erhaltene Dispersion wurde oral Ratten (Stamm SD, Gewicht 120 bis 160 g, männlich und weiblich) verabreicht. Die Ratten wurden dann 14 Tage lang beobachtet, um die akute Toxizität der verabreichten Verbindung zu bewerten. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.



		LD ₅₀ (mg/kg)		
		Männlich	Weiblich	
Verbindung 3				5
		mehr als 5000 (keine gestorbene Ratte wurde bei einer Dosis von 5000 mg/kg gefunden)		10
(C)*		1 292	1 104	15
*) Vergleich				20

Schädigende Wirkung auf die Harnblase

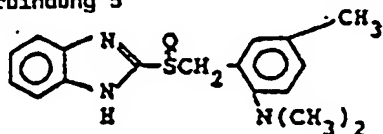
Eine Testverbindung wurde täglich oral einem Beagle-Hund in einer Dosis von 135 mg/kg täglich für 14 aufeinanderfolgende Tage verabreicht, und die schädigende Wirkung auf die Harnblase wurde an dem Hund beobachtet.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.



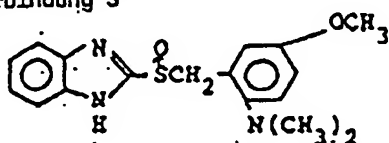
Schädigende Wirkung auf die Harnblase
(histo-pathologischer Befund)

Verbindung 5



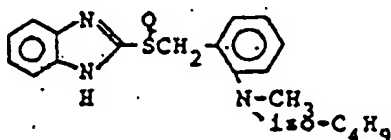
keine Wirkung

Verbindung 3



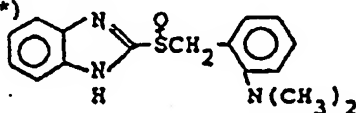
keine Wirkung

Verbindung 18



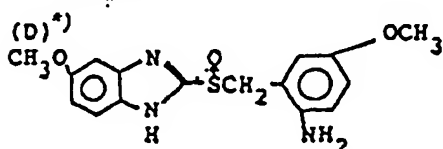
keine Wirkung

(C*)



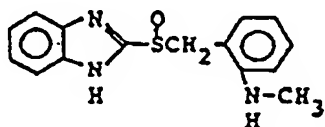
Läsion (++)

(D*)



Läsion (+)

Verbindung 2



keine Wirkung

*) Vergleich

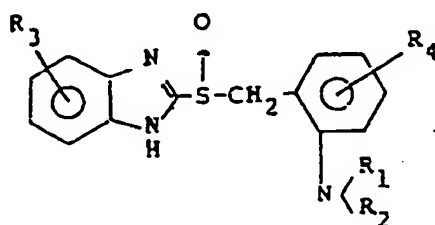
Bemerkung: (++) der Läsion bedeutet eine beachtliche Veränderung, und (+) bedeutet eine leichte Veränderung.

Patentansprüche

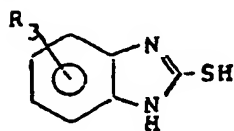
1. Benzimidazolderivat, nämlich
- 2-(2-Aminobenzylsulfinyl)benzimidazol,
- 2-(2-Methylaminobenzylsulfinyl)benzimidazol oder
- 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-5-methoxybenzimidazol.
2. Benzimidazolderivat, nämlich
- 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-5-methoxycarbonylbenzimidazol,
- 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-5-methylbenzimidazol,



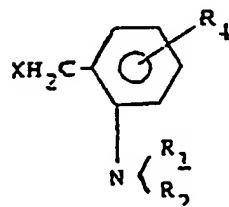
- 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-5-chlorbenzimidazol,
 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-5-trifluormethylbenzimidazol,
 2-(2-Dimethylaminobenzylsulfinyl)-4-methylbenzimidazol,
 2-(2-Dimethylamino-6-methylbenzylsulfinyl)benzimidazol,
 2-(2-Dimethylamino-4-chlorbenzylsulfinyl)benzimidazol, 5
 2-(2-Dimethylamino-5-methoxybenzylsulfinyl)benzimidazol oder
 2-(2-Dimethylamino-5-methylbenzylsulfinyl)benzimidazol.
 3. Benzimidazolderivat, nämlich
 2-(2-Piperidinobenzylsulfinyl)benzimidazol,
 2-(2-Cyclohexylaminobenzylsulfinyl)benzimidazol, 10
 2-(2-Phenylaminobenzylsulfinyl)benzimidazol,
 2-(2-Phenylmethylaminobenzylsulfinyl)benzimidazol oder
 2-(2-Benzylmethylaminobenzylsulfinyl)benzimidazol
 4. 2-(2-Isobutylmethylaminobenzylsulfinyl)benzimidazol.
 5. Verfahren zur Herstellung eines Benzimidazolderivates gemäß allgemeiner Formel (I) 15



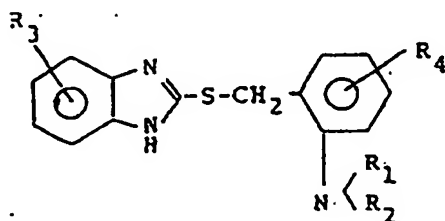
wobei R₁, R₂, R₃ und R₄ in ihren Bedeutungen und in ihren Kombinationen so gewählt sind, daß sich die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 4 ergeben, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Mercaptobenzimidazol gemäß Formel (II) 20



mit einer 2-Aminobenzylverbindung gemäß Formel (III) 25



reagiert und X eine reaktive Gruppe ist, wobei eine Verbindung gemäß Formel (IV) 30



gebildet und dann die Verbindung gemäß Formel (IV) oxidiert wird. 35

6. Antiulkusagens, enthaltend ein Benzimidazolderivat gemäß Ansprüchen 1 bis 4, sowie übliche Hilfs- und Trägerstoffe. 40

